



Нарушения микробиоты дыхательных путей у детей с респираторными заболеваниями (обзор литературы)

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(5):506-515. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141569

Резюме. В статье представлены данные отечественной и зарубежной литературы о микробиоценозах организма человека в норме и патологии. Рассмотрены этапы заселения респираторного тракта микрофлорой в различные периоды детского возраста. Представлены данные многочисленных исследований микробиоты легких в сравнении с микробиоценозом верхних дыхательных путей. Приведены экспериментальные данные, подтверждающие присутствие микрофлоры в легких здорового человека и прямую взаимосвязь между микробиотой верхних и нижних дыхательных путей. Одним из важнейших факторов, определяющих состояние микробиоты легких, является микроаспирация. Показано значение микробиоценозов открытых полостей организма для формирования мукозального иммунитета. Изложена научная концепция об алгоритме функционирования колонизационной резистентности слизистых организма. Рассмотрена методика оценки микробиоценоза носоглотки и определения степени дисбиоза. Особое внимание уделено состоянию микробиоты верхних и нижних отделов респираторного тракта у часто болеющих детей, а также у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями органов дыхания. Показано, что выявление возбудителя в посевах материала из верхних и нижних дыхательных путей не обязательно свидетельствует о его роли как возбудителя острого бронхолегочного заболевания. Необходима оценка степени выраженности дисбиоза. Однако длительная персистенция инфекционного возбудителя у пациентов с острыми бронхолегочными заболеваниями может привести к дисбалансу иммунной реактивности и формированию хронического бронхолегочного воспалительного процесса. Повышенная колонизация дыхательных путей у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями является существенным фактором риска, способствующим развитию обострений. Отмечено, что мониторинг этиологически значимых штаммов микроорганизмов у пациентов с острой и хронической бронхолегочной патологией необходим для усовершенствования патогенетической тактики лечения и профилактики формирования хронических состояний.

Ключевые слова: микробиоценоз; респираторные заболевания; дети; обзор

Роль нормальной микрофлоры организма в формировании колонизационной резистентности

Микрофлора человека является основой его микроэкологии и оказывает непосредственное влияние на жизнедеятельность и состояние здоровья макроорганизма. Нормальная микрофлора представляет собой совокупность множества микробиоценозов, характеризующихся определенным

составом и занимающих тот или иной биотоп (кожу и слизистые оболочки) в организме человека, сообщаясь с окружающей средой. Организм человека и его микрофлора находятся в состоянии динамического равновесия (эубиоза) и являются единой экологической системой [1].

В любом микробиоценозе следует различать характерные виды: облигатные, аутохтонные, индигенные, резидентные. Представители облигатной

микрофлоры постоянно присутствуют в организме человека и играют важную роль в метаболизме хозяина и защите его от возбудителей инфекционных заболеваний. Вторая составляющая нормальной микрофлоры — аутохтонная, транзитная микрофлора. Представители факультативной части микрофлоры достаточно часто встречаются у здоровых людей, но их качественный и количественный состав непостоянен и время от времени меняется. Количество характерных видов относительно невелико, зато численно они всегда представлены наиболее обильно.

Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является ее участие в создании **колонизационной резистентности**, устойчивости к заселению посторонней микрофлорой. Механизм создания колонизационной резистентности комплексный. Колонизационная резистентность обеспечивается способностью некоторых представителей нормальной микрофлоры адгезироваться на эпителии слизистой оболочки, образуя на ней пристеночный слой и тем самым препятствуя прикреплению патогенных и условно-патогенных возбудителей инфекционных заболеваний. Другой механизм создания колонизационной резистентности связан с синтезом индигенными микроорганизмами ряда веществ, подавляющих рост и размножение патогенов, прежде всего органических кислот, перекиси водорода и других биологически активных субстанций, а также с конкуренцией с патогенными микроорганизмами за источники питания [1, 2].

Человеку свойственен только ему присущий микроэкологический гомеостаз. Различные области тела человека имеют свою характерную микрофлору, отличающуюся по качественному и количественному составу. При дыхании в организм человека из окружающего воздуха поступает огромное количество микроорганизмов. Однако большинство из них задерживается в верхних дыхательных путях благодаря защитной функции эпителия, макро- и микрофагов, бактерицидному действию лизоцима. Поэтому общее количество бактерий в носоглотке невелико.

На слизистых оболочках респираторного тракта больше всего микроорганизмов в области носоглотки до надгортанника. Собственная **микрофлора носа** представлена: коринебактериями (дифтероидами), нейссериями, коагулазоотрицательными стафилококками, альфа-гемолитическими стрептококками. В качестве транзитных видов могут присутствовать *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, бета-гемолитические стрептококки.

Микробиоценоз слизистых оболочек зева еще более разнообразен, поскольку здесь смешивается микрофлора полости рта и воздухоносных путей. Представителями резидентной микрофлоры считаются: нейссерии, дифтероиды, альфа-гемолитические, гамма-гемолитические стрептококки, энтерококки, микоплазмы, коагулазоотрицательные стафи-

лококки, моракселлы, бактероиды, боррелии, трипономы, актиномицеты.

По количественному составу в верхних дыхательных путях преобладают стрептококки и нейссерии. Реже встречаются стафилококки, дифтероиды, гемофильные бактерии, пневмококки, микоплазмы, бактероиды [1, 2].

Заселение микроорганизмами происходит уже при прохождении новорожденного через родовую канал путем контаминации слизистой оболочки ротовой полости и глотки ребенка. Через 4–12 ч после родов в составе микрофлоры полости рта обнаруживают зеленящие (альфа-гемолитические) стрептококки, которые сопутствуют человеку в течение всей его жизни.

Развитие микробиоты верхних дыхательных путей в младенчестве зависит от способа родоразрешения. Ряд исследований показал, что респираторная микробиота независимо от способа родов меняется в течение одного дня от переменного смешанного бактериального сообщества к профилю с преобладанием *Streptococcus viridans*. В течение первой недели жизни происходит быстрая дифференциация носоглоточной ниши. Изначально у большинства новорожденных преобладает *Staphylococcus aureus*, а затем происходит дифференциация с преобладанием *Corynebacterium pseudodiphtheriticum/propinquum*, *Dolosigranulum pigrum*, *Moraxella catarrhalis/nonliquefaciens*, *Streptococcus pneumoniae* или *Haemophilus influenzae*. У младенцев, рожденных путем кесарева сечения, наблюдается задержка в общем развитии профилей респираторных микробиот и уменьшение колонизации здоровыми комменсалами, такими как *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, что, возможно, влияет на здоровье органов дыхания в дальнейшей жизни [3].

Более быстрому становлению нормальной микрофлоры кишечника и респираторной микробиоты способствуют ранее прикладывание к груди и грудное вскармливание.

В раннем детстве к имеющейся микрофлоре добавляются стафилококки, грамотрицательные диплококки (нейссерии), коринебактерии (дифтероиды), иногда — молочнокислые бактерии (лактобациллы). Во время прорезывания зубов на слизистых оболочках поселяются анаэробные спирохеты, бактероиды, фузобактерии, лактобациллы.

Первые 3–4 года жизни характеризуют морфофункциональная незрелость дыхательного тракта и его регуляции, становление нормального микробиоценоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей, который у взрослых представляет собой мощный естественный противoinфекционный барьер.

Длительное время считалось, что слизистая оболочка гортани, трахеи, бронхов и всех нижележащих отделов в состоянии здоровья сохраняется стерильной благодаря активности их эпителия, макрофагов, а также продукции секреторного иммуноглобулина А. Лишь у недоношенных детей несо-

вершенство этих защитных механизмов, нарушение их функционирования в результате иммунодефицитных состояний или при ингаляционном наркозе приводит к проникновению микроорганизмов вглубь бронхиального дерева и, соответственно, может быть одной из причин тяжелых респираторных заболеваний.

Однако применение культурально-независимых методов в течение последнего десятилетия продемонстрировало, что нижние дыхательные пути содержат разнообразные сообщества микробов, которые и представляют *микробиом легких*. Опубликованные исследования с использованием методов молекулярной микробиологической идентификации не подтвердили утверждение, что легкие являются стерильными; бактериальная ДНК всегда обнаруживается в респираторных образцах [4, 5].

Одним из факторов, способствующих проникновению бактериальной флоры в нижние дыхательные пути, является *микроаспирация*. Ряд ранних исследований, проведенных в 1920-х годах, показал, что почти у 50 % здоровых людей во время глубокого сна присутствует микроаспирация [6]. Проведенные исследования, в которых сравнивались микробиоты носа, ротовой полости, легких и желудочного сока у одного и того же индивидуума, обеспечили культурально-независимую микробиологическую поддержку концепции, согласно которой микроаспирация микробиоты верхних дыхательных путей является обычной для здоровых людей [7]. Это позволяет предположить, что легкие постоянно подвергаются воздействию бактерий из верхних дыхательных путей. Микробная иммиграция может произойти при вдыхании воздуха (который содержит 10^4 – 10^6 бактериальных клеток/ m^2) с микробным уплотнением носоротоглотки, микроаспирации и прямой дисперсии вдоль поверхностей слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Высокий риск возникновения и длительного присутствия микроаспирации наблюдается у детей грудного возраста с продолжительными и упорными срыгиваниями на фоне функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и перинатальной патологии центральной нервной системы (ЦНС). Значительная частота срыгиваний у детей первого года жизни обусловлена анатомо-физиологическими особенностями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, морфофункциональной незрелостью механизмов регуляции сфинктерного аппарата и несовершенством моторики ЖКТ. Факторами, способствующими возникновению и усилению срыгиваний у детей первых месяцев жизни, являются те, что вызывают повышение давления в желудке и брюшной полости, — аэрофагия, переживание, метеоризм, запоры и кишечные колики. Срыгивания без органических изменений со стороны ЖКТ могут быть связаны с нарушениями режима и техники кормлений, неадекватным подбором смесей, синдромом вегетовисцеральных нарушений, пилороспазмом [8].

Особую группу с длительным микроаспирационным синдромом составляют дети с перинатальной патологией ЦНС и дети, получавшие респираторную терапию в неонатальном периоде. Значительную роль в формировании хронической микроаспирации у них играют практически все манипуляции, связанные с компенсацией дыхательной недостаточности, проводимые в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии [9]. Это приводит к нарушениям микробиоценоза носоротоглотки с нарастанием обсемененности слизистых условно-патогенной и патогенной флорой. У детей с перинатальной патологией ЦНС синдром микроаспирации обусловлен функциональным или органическим поражением рефлекторной дуги, ответственной за защитные реакции верхних и нижних дыхательных путей, препятствующие аспирации, а также угнетением глоточного и кашлевого рефлексов и дисфагией [9, 10].

Аспирация ведет к химическому повреждению слизистой оболочки бронхов, развитию бронхоспазма, размножению бактериальной флоры (нередко кишечной), развитию бронхита. У детей чаще всего наблюдается систематическая (привычная) аспирация пищи, приводящая к развитию затяжного или рецидивирующего бронхита, нередко осложняющегося пневмонией [9].

Многочисленные опубликованные исследования охарактеризовали микробиом легких у здоровых взрослых пациентов с использованием образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). При анализе выделяемой микрофлоры наиболее часто встречались *Bacteroides*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Описанные типы в образцах БАЛ были подобны тем, которые наблюдались в одновременно собранных образцах из верхних дыхательных путей (орофарингеального, назального), но отличались относительным количеством бактерий (например, относительной редкостью *Actinobacteria*) [5, 11–14].

Однако исследования, описывающие микробиом легких в контрольных группах пациентов, были ограничены небольшим количеством исследуемых субъектов и отсутствием продольных исследований, что затрудняет обобщение полученных материалов [4, 5, 15–17].

Показатели состояния микробиоценозов отражают состояние реактивности макроорганизма — способность организма отвечать на воздействия внешней среды изменением своей жизнедеятельности, что обеспечивает его адаптацию к различным условиям обитания. Слизистые открытые полости макроорганизма представляют собой единую систему.

Состояние микробиоценоза и барьерной функции слизистых можно оценивать по выраженности *колонизационной резистентности* открытых полостей организма — способности микрофлоры и макроорганизма в кооперации защищать экосистему слизистых от патогенных микроорганизмов. Колонизационная резистентность включает комплекс местных факторов, к которым принадлежат

ингибиторы микробной адгезии, биоцидные и биостатические продукты секретов, нормальную микрофлору, механические факторы (мерцательный эпителий, целостность кожи и слизистых), местные факторы врожденного и адаптивного иммунитета. К механизмам феномена колонизационной резистентности относятся кожа и слизистые оболочки (формируют физический и экологический барьер для проникновения патологических агентов внутрь организма), движение мукоцилиарного эпителия, перистальтика кишечника, десквамация мукозных клеток, антимикробный эффект секретов слюны, желчи, желудочного и кишечного содержимого, состав и количество муцина, напряженность кислорода по толщине биопленки, pH среды, скорость обновления мукозного эпителия. Следовательно, микробиоценозы слизистых открытых полостей и мукозальный иммунитет можно рассматривать как интегральную структурно-функциональную систему организма [18, 19].

Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции после взаимодействия патогенов с мембранными Toll-подобными рецепторами (TLR), которые являются представителями системы рецепторного врожденного иммунного ответа. Затем происходит активация белков системы комплемента, генов цитокинового каскада, иммуноглобулинов. Все эти процессы определяют уровень мукозальной колонизационной резистентности, благодаря которой происходит блокирование жизнедеятельности, дезинтеграция и удаление инфекционного агента из организма [20].

Нарушения микробиоценоза верхних дыхательных путей при инфекционных поражениях

Верхние дыхательные пути человека являются резервуаром разнообразного сообщества комменсалов и потенциальных патогенов (патобиоценов), включая *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus* [4], которые иногда превращаются в патогены, вызывающие инфекционные заболевания. Чтобы вызвать респираторное заболевание, бактерии сначала нуждаются в колонизации носоглоточной ниши. Колонизация этой ниши является динамическим процессом.

Предполагается, что в сбалансированном состоянии эта экосистема как часть полного микробиома человека играет важную полезную роль для человеческого организма [21]. Однако дисбаланс в этом респираторном микробном сообществе может способствовать приобретению нового бактериального или вирусного патогена [11]. Впоследствии дисбаланс в экосистеме может привести к разрастанию и инвазии бактериальных патогенов, вызывая респираторные или инвазивные заболевания, особенно у детей с незрелой иммунной системой. Дальнейшее изучение взаимодействия между комменсалами и патогенами в верхних дыхательных путях может

обеспечить лучшее понимание патогенеза респираторных заболеваний [22].

Одним из хорошо изученных механизмов, используемых бактериями для конкуренции с другими видами, является производство пероксидазы водорода (H_2O_2), которая является смертельной для большинства бактерий. В частности, *S. pneumoniae* исключительно толерантен к H_2O_2 и производит концентрации H_2O_2 , которые являются бактерицидными даже для бактерий, продуцирующих H_2O_2 -нейтрализующий фермент и каталазу, например таких как *S. aureus* [23, 24].

Марголис и его коллеги [25] в своих исследованиях *in vivo* показали, что при наличии в носоглотке *S. pneumoniae* наблюдается увеличение плотности заселения этой ниши *H. influenzae*, что свидетельствует о синергизме между этими бактериальными видами. Однако, когда эти два вида инокулировали в обратном порядке, наблюдалось торможение, указывающее на конкуренцию между обоими видами. Было обнаружено, что такое расхождение является специфичным для ниши в полости носа.

Кроме взаимодействия между потенциальными патогенными бактериями в настоящее время значительный интерес проявляется к возможным взаимодействиям между комменсалами и потенциальными патогенными микробами. Считается, что комменсалы играют важную роль в предотвращении респираторных и инвазивных заболеваний. Возможными механизмами, с помощью которых комменсалы могут предотвратить заболевание, являются ингибирование колонизации и расширения потенциальных патогенов, иммунная модуляция и стимуляция созревания слизистой и барьерной функции [26]. Большинство исследований устойчивости колонизации в носоглоточной нише с помощью комменсалов было выполнено на альфа-гемолитическом (AHS) и бета-гемолитическом (BHS) стрептококковых видах [27–29].

Исследования последних лет выявили закономерности функционирования колонизационной резистентности слизистых респираторного тракта под влиянием инфекционных возбудителей.

При изучении острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей установлена взаимосвязь толл-подобных рецепторов — TLR (контролируют запуск цитокинового каскада местной антиинфекционной резистентности, через который запускаются иммуноглобулиновое звено и воспалительная реакция) с микрофлорой биотопа, определяющей колонизационную резистентность слизистых (рис. 1). Колонизационная резистентность выступает как неотъемлемая часть мукозального иммунитета [18–20, 30], определяющего течение инфекционного процесса, выраженность клинических и лабораторных проявлений и исход заболевания (излечение или хронизация).

Установлено, что патогены и условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), попадая на слизистые, взаимодействуют с TLR эпителиальных кле-

ток и запускают через активизацию цитокиновой системы воспалительную реакцию. TLR-2 и TLR-4 реагируют на бактериальные патогены, а TLR-3 и TLR-8 — на вирусные.

При инфекционных поражениях открытых полостей организма родовой и видовой состав микроорганизмов патогенов и условно-патогенной микрофлоры, выделенных от больных, может служить дополнительным объективным критерием тяжести течения инфекционного процесса, а также позволяет дифференцированно судить об эффективности проводимой антибактериальной терапии и вносить в нее необходимые коррективы.

С учетом приведенных выше сведений и положений для оценки колонизационной резистентности слизистых открытых полостей организма С.С. Афанасьевым и его соавторами была предложена оригинальная методология оценки нарушений микробиотозов [31].

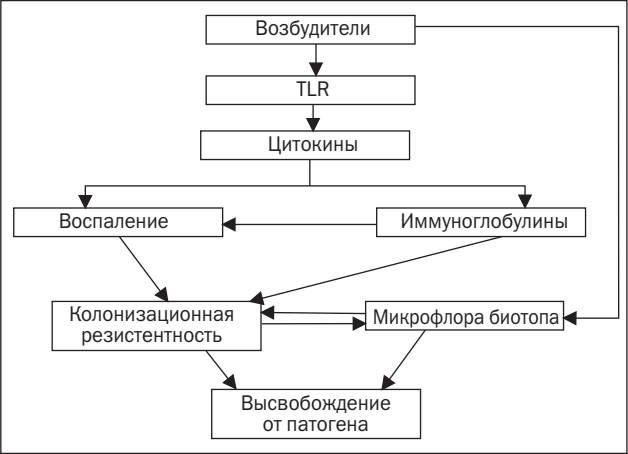


Рисунок 1. Алгоритм функционирования колонизационной резистентности слизистых

Оценка выраженности нарушений микробиотоза носоротоглотки (табл. 1):

— **нормоценоз**, характеризующийся отсутствием микрoэкологических нарушений, присутствием индигенной микрофлоры: *Streptococcus* spp. в количестве 5–6 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. — 4–6 lg КОЕ/г при концентрации в слюне IgA < 20 мкг/мл, sIgA < 20 мкг/мл, IgM 0 мкг/мл, IgG < 50 мкг/мл, SC < 50 мкг/мл;

— **промежуточный тип (I степень дисбиотических нарушений)**, характеризующийся нарастанием нормофлоры (*Streptococcus* spp. — до 6–7 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. — 6–7 lg КОЕ/г) и появлением УПМ в количестве до 3–4 lg КОЕ/г при концентрации в слюне IgA — 20–50 мкг/мл, sIgA — 20–50 мкг/мл, IgM < 10 мкг/мл, IgG — 50–100 мкг/мл, SC — 50–100 мкг/мл;

— **дисбиоз (II степень дисбиотических нарушений) ротоглотки**, при котором наблюдается повышение количества нормофлоры (*Streptococcus* spp. — 6–7 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. — 6–7 lg КОЕ/г), повышение уровня факультативно-анаэробной УПМ до 4–5 lg КОЕ/мл, появление вирулентных вариантов УПМ, характеризующихся выраженными факторами патогенности, при концентрации в слюне IgA — 50–100 мкг/мл, sIgA — 50–100 мкг/мл, IgM — 10–30 мкг/мл, IgG — 100–200 мкг/мл, SC — 100–200 мкг/мл;

— **выраженный воспалительный процесс (III степень дисбиотических нарушений)**, характеризующийся значительным повышением содержания *Streptococcus* spp. — 7–8 lg КОЕ/г, *Neisseria* spp. — 7–8 lg КОЕ/г, УПМ и количества вирулентных микроорганизмов до 6–8 lg КОЕ/мл при концентрации в слюне IgA > 100 мкг/мл, sIgA > 100 мкг/мл, IgM > 30 мкг/мл, IgG > 200 мкг/мл, SC > 200 мкг/мл.

Таблица 1. Микрoэкологические типы микробиотопы ротоглотки

Показатель	Степень нарушения микробиотопы ротоглотки			
	Нормоценоз	Промежуточный тип	Дисбиоз	Выраженный воспалительный процесс
Микрофлора				
Нормофлора, угнетение*	–/–	+/+	++/++	+++/>++
Нормофлора (α, γ-гемолитические стрептококки, непатогенные нейссерии), lg КОЕ/г	4–6	6–7	6–7	7–8
Условно-патогенные аэробы/факультативные анаэробы, lg КОЕ/г	0/0	3–4/3–4	4–5/4–5	6–8/6–8
Иммуноглобулины, мкг/мл				
IgG	< 50	50–100	100–200	> 200
IgM	0	< 10	10–30	> 30
IgA	< 20	20–50	50–100	> 100
sIgA	< 20	20–50	50–100	> 100
SC (секреторный компонент)	< 50	50–100	100–200	> 200

Примечания: * — в числителе — показатели микрофлоры слизистой ротоглотки, в знаменателе — слюны; «–» — отсутствие признака; «+» — интенсивность признака.

Нарушения микробиоты дыхательных путей у детей с респираторными заболеваниями

Начало большинства заболеваний органов дыхания связано с развитием патологических процессов в слизистых оболочках дыхательных путей, которые в норме задерживают и элиминируют около 70 % поступающих извне патогенов.

В норме представители патогенной и условно-патогенной микрофлоры не оказывают отрицательного влияния на организм, но вследствие различных нарушений они, активно размножаясь, могут заселять нетипичные для них экологические ниши, становясь причиной инфекционных процессов различной локализации.

В литературе встречается значительное количество работ, посвященных изучению состояния микробиоценоза слизистых у детей при различных респираторных заболеваниях.

Необходимо отметить, что *дети, часто болеющие респираторными заболеваниями*, многократно в течение года получают системные антибиотики, что оказывает существенное влияние на микробиоценоз носо- и ротоглотки. Практически для всех обследованных часто болеющих детей (ЧБД) была характерна высокая обсемененность носоглотки условно-патогенными микроорганизмами. Так, при обследовании ЧБД Г.Т. Камашева с соавторами обнаружили интенсивную микробную колонизацию слизистых оболочек грибами рода *Candida*, а также бактериальной флорой (стафилококки, гемофильная палочка типа b, *Moraxella catarrhalis* и грамотрицательные микроорганизмы) [32]. Следует отметить, что в 54,7 % случаев в этой группе детей была зарегистрирована микст-инфекция с высевом 2 и более организмов. На первом месте в группе ЧБД находилась *Haemophilus influenzae* (37,3 %), на втором — *S.pneumoniae* (34,7 %), на третьем — *S.aureus* (26,7 %) [33].

В целом изменения состава микрофлоры слизистых оболочек ротоглотки по степени дисбиотических сдвигов превосходили изменения микробного пейзажа полости носа. В своих исследованиях Н.Ю. Снегирева показала, что у 57 % детей он соответствовал I степени дисбиоза, а у 43 % пациентов — II степени. Состав микрофлоры ротоглотки у детей со II степенью респираторного дисбиоза отличался более разнообразным спектром патогенных бактерий, наличием их сложных ассоциаций, в том числе в сочетании с пневмококком и моракселлой, обладающими пневмотропными свойствами, а также других грамотрицательных бактерий и грибов, не характерных для данного биологического локуса [34].

Особое внимание уделено изучению микрофлоры дыхательных путей у детей при *острых и рецидивирующих бронхитах*. Бронхит является аэрогенной инфекцией, поэтому именно в верхних отделах респираторного тракта после ингаляционной антигенной стимуляции на слизистых оболочках происходит нарушение иммунологического гомеостаза

и запускаются локальные защитные реакции для поддержания колонизационной резистентности организма.

В целом данные литературы о микробном спектре при респираторных инфекциях достаточно противоречивы. Однако отмечено, что при остром и хроническом бронхите наблюдается снижение уровня естественной колонизации буккального эпителия «оральными» стрептококками и, как следствие этого, наблюдается снижение устойчивости назофарингеального эпителия.

Нарушение антиинфекционной резистентности слизистой оболочки задней стенки глотки при бронхитах у детей проявляется в количественных изменениях ее микробиологических и иммунологических показателей, которые в норме вместе с индигенной микрофлорой участвуют в формировании колонизационной резистентности и препятствуют колонизации организма посторонними микроорганизмами [2, 20].

Адгезия как компонент колонизационной резистентности слизистых у клинически здоровых детей проявляется в устойчивости назофарингеального эпителия к *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* при нормальном уровне естественной колонизации клеток буккального эпителия «оральными» стрептококками. При остром и хроническом бронхите колонизационная резистентность проявляется в снижении уровня естественной колонизации клеток буккального эпителия «оральными» стрептококками, а клетки назофарингеального эпителия слабо устойчивы к адгезии тест-штаммами.

При комплексном анализе микробиоценоза задней стенки глотки у детей с острым и хроническим бронхитами регистрируются преимущественно два типа микроэкологических нарушений данного биотопа: дисбиоз и выраженный воспалительный процесс. Высеваемость условно-патогенной микрофлоры в титре 10^6 КОЕ/г и выше свидетельствует об ее участии в развитии патологического процесса.

Этиологически значимыми возбудителями бронхитов у детей преимущественно являются аденовирус, *Chlamydomydia pneumoniae*, вирус гриппа А, *Mycoplasma pneumoniae*. Меньший вклад в развитие бронхитов вносят респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа В, вирус Эпштейна — Барр и вирус простого герпеса 1-го типа [2, 20, 35].

Интересны данные о сопоставлении частоты определения типа микробиоценоза ротоглотки у детей с острым и хроническим бронхитом по сравнению с аналогичным показателем у клинически здоровых детей [34]. В своем исследовании В.А. Метельская показала, что в группе практически здоровых детей преимущественно выявляется нормоценоз (в 48,1 % случаев) и промежуточный тип (в 44,4 %). Дисбиоз ротоглотки встречается крайне редко (у 7,4 % детей).

При остром бронхите степень микробиотических нарушений была даже выше, чем у больных с

рецидивирующим бронхитом. Выраженный воспалительный процесс (III степень) регистрировался у 31,4 % пациентов, и у 35,3 % был выявлен дисбиоз (II степень). Промежуточный тип микробиоценоза (I степень) наблюдался у 11,8 % больных, и 21,6 % детей имели нормоценоз. При хроническом бронхите преобладал дисбиоз (у 33,3 % детей). III степень нарушения микроценоза была отмечена у 26,7 % пациентов. И по 20 % больных имели промежуточный тип микробиоценоза или нормоценоз. Таким образом, не было выявлено достоверных различий по типу микробиоценоза ротоглотки между острым и хроническим бронхитом [2, 35].

При остром и хроническом бронхите установлена взаимосвязь рецепторов врожденного иммунитета TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 с микрофлорой биотопа. TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8 контролируют запуск цитокинового каскада местной антиинфекционной резистентности, через который запускаются иммуноглобулиновое звено и воспалительная реакция. На основании многочисленных экспериментальных работ А.В. Караулов с соисследователями установили различие реакций толл-рецепторов на вирусные и бактериальные патогены. Выявлено, что TLR-2 и TLR-4 реагируют в основном на бактериальные патогены, а TLR-3 и TLR-8 — на вирусные.

Также была установлена взаимосвязь TLR с другими факторами врожденного иммунитета — лизоцимом, естественной колонизацией назофарингеального эпителия, sIgA и SC. Уровень IgE независим от показателей экспрессии генов TLR. Оценка уровня экспрессии генов TLR-2, TLR-4, TLR-3, TLR-8, а также уровня интерлейкина (IL)-1 β , IL-8, интерферона- γ , фактора некроза опухоли носит диагностический и прогностический характер. Гуморальные факторы колонизационной резистентности синтезируются местно. Таким образом, колонизационная резистентность выступает как интегральный показатель мукозального иммунитета и определяет у больных с бронхитами течение инфекционного процесса, выраженность клинических и лабораторных проявлений и исход заболевания (излечение или хронизацию) [19].

Еще недостаточно изучены нарушения микробиома легких при *хронических бронхолегочных воспалительных процессах*. Это задача многих современных исследовательских работ. В последние годы растет количество данных, подтверждающих связь между наличием некоторых инфекций (*Chlamydomydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, грибковой флоры и др.) и развитием рецидивирующих бронхитов, а также с тяжестью течения и частотой обострений хронических бронхолегочных заболеваний [34, 36].

При оценке инфекционного статуса обследованных больных с рецидивирующими бронхитами доминирующими микробными агентами в респираторном тракте отмечены *Streptococcus viridans*, *Neisseria hemolyticum*, *Candida albicans*, *Staphylococcus*

aureus и *Staphylococcus epidermidis*. При сравнении частоты выявления доминирующих микроорганизмов в зависимости от нозологической формы установлено, что случаи обнаружения грамотрицательной флоры, грибов рода *Candida* spp. чаще встречались у больных с хронической бронхолегочной патологией [34, 36–39].

Еще одним дискуссионным вопросом является изменение микробиоты нижних дыхательных путей *при бронхиальной астме*. Связь между частотой респираторных инфекций и увеличением развития астмы и аллергии была известна давно, что породило гипотезу о гигиене: снижение инфекционных воздействий на ранней стадии жизни приводит к нарушению толерантности слизистых оболочек и увеличению аутоиммунной патологии [40].

Однако дальнейшие исследования микробиоты легких у пациентов с астмой показали иные взаимосвязи между развитием гиперреактивности бронхов и присутствием бактериальной флоры. Так, в двух важных исследованиях изучался состав микробиома легкого у пациентов с астмой по сравнению с здоровым контролем [4, 17]. М. Hilty с соавторами сравнивали микробиомы оральных, назальных и образцов БАЛ у пациентов с астмой и пациентов с хронической обструктивной легочной болезнью, а также здоровым контролем [4]. Среди астматиков авторы обнаружили повышенную частоту *Proteobacteriae* и снижение частоты *Bacteroidetes* по сравнению с контрольными. Относительное увеличение *Proteobacteriae* у пациентов с бронхиальной астмой было обусловлено видами *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria*.

Впоследствии Huang с соисследователями, сравнивая микробиоту легкого, полученную бронхоскопически у 65 пациентов с бронхиальной астмой и 10 контрольных субъектов, обнаружили как повышенную бактериальную нагрузку, так и бактериальное разнообразие среди больных астмой [17]. Они подтвердили увеличение относительного количества *Proteobacteriae* среди астматиков и обнаружили положительную корреляцию между наличием многочисленных видов патогенной флоры и тяжестью гиперреактивности бронхов.

Таким образом, измененный микробиом легких может играть потенцирующую роль в развитии аллергических заболеваний дыхательных путей. Дополнительная гипотеза заключается в том, что нарушения в составе микробиоты желудочно-кишечного тракта из-за нерационального использования антибиотиков и нарушения диеты также являются опосредованными механизмами нарушения толерантности слизистых оболочек. Данные, подтверждающие эту гипотезу, включают корреляцию между астмой/аллергией и использованием антибиотиков в промышленно развитых странах [41–43] и корреляцию между измененной фекальной микробиотой и атопической болезнью [44–47]. Прямое тестирование этой гипотезы у обработан-

ных антибиотиками мышей подтвердило эту потенциальную связь между изменениями микробиома кишечника и аллергическими реакциями в легких [48–50].

Выводы

1. Нижние дыхательные пути, включая легкие, не стерильны. Существует прямая взаимосвязь между микробиотой верхних и нижних дыхательных путей.

2. Выявление возбудителя в посеве материала из верхних и нижних дыхательных путей не обязательно свидетельствует о его роли как возбудителя острого бронхолегочного заболевания. Необходима оценка степени выраженности дисбиоза.

3. Длительная персистенция инфекционного возбудителя у пациентов с острыми бронхолегочными заболеваниями может способствовать дисбалансу иммунной реактивности и формированию хронического бронхолегочного воспалительного процесса.

4. Повышенная колонизация дыхательных путей у пациентов с хроническими состояниями является существенным фактором риска, способствующим развитию обострений.

5. Мониторинг этиологически значимых штаммов микроорганизмов у пациентов с острой и хронической бронхолегочной патологией представляет собой важнейший фактор, способствующий усовершенствованию патогенетической тактики лечения и профилактики формирования хронических состояний.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Zverev VV, Boichenko MN, editors. *Meditinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya: uchebnik. Tom 1 [Medical microbiology, virology and immunology: a textbook. Volume 1]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 448p. (in Russian).
2. Metelskaya VA, Alyoshkin VA, Voropaeva EA, et al. Colonization resistance and immunological reactivity of children's oropharyngeal mucosa in health and bronchopulmonary pathology. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2010;(7):10-15. (in Russian).
3. Bosch AATM, Levin E, van Houten MA, et al. Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:336-345. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.05.031.
4. Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010 Jan 5;5(1):e8578. doi: 10.1371/journal.pone.0008578.
5. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Oct 15;184(8):957-63. doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
6. Gleeson K, Egli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest*. 1997 May;111(5):1266-72.
7. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio*. 2015 Mar 3;6(2):e00037. doi: 10.1128/mBio.00037-15.
8. Korenjuk OS. Efficiency of healthy food in the regimen of regurgitation syndrome in infants. *Medychynj forum*. 2014;(2):93-99. (in Ukrainian).
9. Ilchenko SI, Duka ED, Zhukova LA. Microaspiration Syndrome in Pediatric Practice: Modern Features and Role in Bronchial Obstruction Syndrome Formation. *Zdorov'e rebenka*. 2016;(75):90-94. doi: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86731. (in Russian).
10. Bryskina EYu, Bryskin VS. Questions of diagnostics of microaspiration of the gastrointestinal content in children receiving respiratory therapy in the neonatal period. *Eurasian Union of Scientists*. 2014;(7-3):24-26. (in Russian).
11. Charlson ES, Bittinger K, Chen J, et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PLoS One*. 2012;7(9):e42786. doi: 10.1371/journal.pone.0042786.
12. Goddard AF, Staudinger BJ, Dowd SE, et al. Direct sampling of cystic fibrosis lungs indicates that DNA-based analyses of upper-airway specimens can misrepresent lung microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Aug 21;109(34):13769-74. doi: 10.1073/pnas.1107435109.
13. Madan JC, Koestler DC, Stanton BA, et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *MBio*. 2012 Aug 21;3(4). pii: e00251-12. doi: 10.1128/mBio.00251-12.
14. Morris A, Beck JM, Schloss PD, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 15;187(10):1067-75. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
15. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7(10):e47305. doi: 10.1371/journal.pone.0047305.
16. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May 15;185(10):1073-80. doi: 10.1164/rccm.201111-2075OC.
17. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):372-381.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.048.
18. Karaulov AV, Afanasyev SS, Aleshkin VA, et al. Microflora, colonization mucosal resistance and mucosal immunity. *Immunologia*. 2015;36(5):290-295. (in Russian).
19. Karaulov AV, Aleshkin VA, Voropaeva EA, et al. Colonization resistance indicators of oropharynx mucous membrane as objective criteria of mucosal immunity at bronchitis in children. *Immunologia*. 2012;33(5):255-259. (in Russian).
20. Abaturov AE. Molecular mechanisms of non-specific protection of respiratory tract: recognition of pathogen-associated molecular structures. *Zdorov'e rebenka*. 2006;(2):14-18. (in Russian).
21. Huang YJ, Lynch SV. The emerging relationship between the airway microbiota and chronic respiratory disease: clinical implications. *Expert Rev Respir Med*. 2011 Dec;5(6):809-21. doi: 10.1586/ers.11.76.
22. Huffnagle GB, Dickson RP. The bacterial microbiota in inflammatory lung diseases. *Clin Immunol*. 2015 Aug;159(2):177-82. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.022.
23. Regev-Yochay G, Trzcinski K, Thompson CM, Malley R, Lipsitch M. Interference between streptococcus pneumoniae and staphylococcus aureus: In vitro hydrogen peroxide-mediated killing by *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol*. 2006 Jul;188(13):4996-5001. doi: 10.1128/JB.00317-06.
24. Pericone CD, Overweg K, Hermans PWM, Weiser JN. Inhibitory and bactericidal effects of hydrogen peroxide production by streptococcus pneumoniae on other inhabitants of the upper respiratory tract. *Infect Immun*. 2000 Jul;68(7):3990-7.
25. Margolis E, Yates A, Levin B. The ecology of nasal colonization of streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae and staphylococcus aureus: the role of competition and interactions with host's immune

response. *BMC Microbiol.* 2010 Feb 23;10:59. doi: 10.1186/1471-2180-10-59.

26. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol.* 2009 Dec;7(12):887-94. doi: 10.1038/nrmicro2245.

27. Brook I, Gober AE. Increased recovery of *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* in association with group A β -haemolytic streptococci in healthy children and those with pharyngotonsillitis. *J Med Microbiol.* 2006 Aug;55(Pt 8):989-92. doi: 10.1099/jmm.0.46325-0.

28. Tano K, Olofsson C, Grahn-Håkansson E, Holm SE. In vitro inhibition of *S. pneumoniae*, nontypable *H. influenzae* and *M. catarrhalis* by alpha-hemolytic streptococci from healthy children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999 Jan 25;47(1):49-56.

29. Tano K, Hellström S. Bacterial adherence to pharyngeal cells: in vitro studies with alpha-haemolytic streptococci and haemophilus influenzae. *Acta Otolaryngol.* 2002 Oct;122(7):745-51.

30. Karaulov AV, Metelskaya VA, Aleshkin VA, et al. Adhesion of indigene and opportunistic microorganisms by cells of nasopharyngeal and buccal epithelium as an indicator of respiratory tract resistance in children with pneumonia and bronchitis. *International journal of immunopathology, allergology, infectology.* 2010;(3):37-46. (in Russian).

31. Afanasyev SS, Aleshkin VA, Voropayeva EA, et al. Microbiocenoses of open cavities and mucosal immunity. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2013;(27):6-11. (in Russian).

32. Berezhnyj VV. Immunocorrection of repeated episodes of respiratory tract infection in children. *Zdorov'ja Ukrainy. Pediatrja.* 2013;(27):32-33. (in Ukrainian).

33. Kamasheva GT, Belukhina EG, Sharipova GK, Karipollin BK. Characterization of the microbiocenosis of the upper respiratory tract in sickly children in the city of Semey. *Nauka i zdavookhranenie.* 2011;(1):69-71. (in Russian).

34. Snegireva NIu. Narusheniia mikrobiotsenoza i funktsional'nye izmeneniia organov dykhaniia u detei s retsdiviruiushchimi respiratornymi infektsiiami i podkhody k korektsii. *Diss. kand. med. nauk [Disturbances of microbiocenosis and functional changes in respiratory organs in children with recurrent respiratory infections and approaches to correction. PhD diss.].* Ivanovo; 2009. 123 p. (in Russian).

35. Metelskaya VA. Kharakteristika kolonizatsionnoi rezistentnosti slizistykh obolochek dykhatel'nogo trakta pri bronkhitakh u detei. *Diss. kand. biol. nauk [Characteristics of colonization resistance of the mucous membranes of the respiratory tract in bronchitis in children. PhD diss.].* Moscow; 2013. 119 p. (in Russian).

36. Lupal'tsova OS. Features of the microflora of the respiratory tract in children with respiratory pathology. In: *Proceeding of the IV Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists on Modern Aspects of Infectious Pathology.* 2014 Oct 13-15; Astrakhan, Russian Federation. Astrakhan; 2014. 94-99 pp. (in Russian).

37. Malanicheva TG, Ziatdinova NV. Perfection methods of treatment of recurrent bronchitis at often painful children with an allowance of microbiocenosis of nasopharynxes. *Practical Medicine.* 2009;(39):114-115. (in Russian).

38. Samatova EV. Microbiocenosis characteristics of the low respiratory tract at chronic infectious-inflammatory pulmonary diseases

in children and antibiotic resistance of basic pathogens. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki.* 2012;(38):45-50. (in Russian).

39. Kholodok GN. Mikrobiologicheskie i patogeneticheskie aspekty vnebol'nichnykh pnevmonii u detei. *Diss. dokt. med. nauk [Microbiological and pathogenetic aspects of community-acquired pneumonia in children. Dr. med. sci. diss.].* Moscow; 2012. 41p. (in Russian).

40. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol.* 2001 Oct;1(1):69-75. doi: 10.1038/35095579.

41. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology. J Allergy Clin Immunol.* 2011 Feb;127(2):372-381.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.048.

42. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Jan;109(1):43-50.

43. Wjst M, Hoelscher B, Frye C, Wichmann HE, Dold S, Heinrich J. Early antibiotic treatment and later asthma. *Eur J Med Res.* 2001 Jun 28;6(6):263-71.

44. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy.* 2000 Nov;30(11):1547-53.

45. Botcher MF, Nordin EK, Sandin A, Midvedt T, Bjorksten B. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and nonallergic infants. *Clin Exp Allergy.* 2000 Nov;30(11):1590-6.

46. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jan;107(1):129-34. doi: 10.1067/mai.2001.111237.

47. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Oct;108(4):516-20. doi: 10.1067/mai.2001.118130.

48. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ, Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut.* 2002 Jul;51(1):51-5.

49. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, McKenzie AN, Huffnagle GB. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infect Immun.* 2005 Jan;73(1):30-8. doi: 10.1128/IAI.73.1.30-38.2005.

50. Noverr MC, Noggle RM, Toews GB, Huffnagle GB. Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses. *Infect Immun.* 2004 Sep;72(9):4996-5003. doi: 10.1128/IAI.72.9.4996-5003.2004.

51. Herbst T, Sichelstiel A, Schar C, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jul 15;184(2):198-205. doi: 10.1164/rccm.201010-1574OC.

Получено 13.06.2018 ■

Коренюк О.С.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Порушення мікробіоти дихальних шляхів у дітей з респіраторними захворюваннями (літературний огляд)

Резюме. У статті наведено дані вітчизняної та зарубіжної літератури про мікробіоценози організму людини у нормі та патології. Розглянуто етапи заселення респіраторного тракту мікрофлорою у різні періоди дитячого віку. Представлені дані численних досліджень мікробіоти легень порівняно з мікробіоценозом верхніх дихальних шляхів.

Наведені експериментальні дані, що підтверджують наявність мікрофлори у легенях здорової людини та прямий взаємозв'язок між мікробіотою верхніх і нижніх дихальних шляхів. Одним із найважливіших факторів, що визначають стан мікробіоти легень, є мікроаспірація. Показано значення мікробіоценозів відкритих порожнин організму

для формування мукозального імунітету. Викладено наукову концепцію щодо алгоритму функціонування колонізаційної резистентності слизових організму. Розглянуто методику оцінки мікробіоценозу носоглотки та визначення ступеня дисбіозу. Особливу увагу приділено стану мікробіоти верхніх і нижніх відділів респіраторного тракту у дітей, які часто хворіють, а також дітей із рецидивуючими та хронічними захворюваннями органів дихання. Показано, що виявлення збудника в посіві матеріалу з верхніх і нижніх дихальних шляхів не обов'язково свідчить про його роль як збудника гострого бронхолегеневого захворювання. Необхідна оцінка ступеня вираженості дисбіозу. Однак тривала персистенція інфекційного збудника у

пацієнтів з гострими бронхолегеневими захворюваннями може привести до дисбалансу імунної реактивності і формування хронічного бронхолегеневого запального процесу. Підвищена колонізація дихальних шляхів у пацієнтів з хронічними респіраторними захворюваннями є істотним чинником ризику, що сприяє розвитку загострень. Відзначено, що моніторинг етіологічно значущих штамів мікроорганізмів у пацієнтів з гострою та хронічною бронхолегеневою патологією є необхідним для удосконалення патогенетичної тактики лікування та профілактики формування хронічних станів.

Ключові слова: мікробіоценоз; респіраторні захворювання; діти; огляд

O.S. Koreniuk

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The disorders of respiratory tract microbiota in children with respiratory diseases (literary review)

Abstract. The article presents the data of national and foreign literature about microbiocenosis of human body under normal and pathological conditions. Stages of respiratory tract colonization by microflora in different periods of childhood are considered. The information of numerous studies on lung microbiota is presented in comparison with the microbiocenosis of the upper respiratory tract. Experimental data confirming the presence of microflora in the lungs of a healthy person and a direct correlation between the microbiota of the upper and lower respiratory tracts are provided. One of the most important factors determining the state of the microbiota of the lung is microaspiration. The value of microbiocenosis of open cavities for the formation of mucosal immunity is shown. The scientific concept about the algorithm of functioning of colonization resistance of the mucous membranes is outlined. We considered the method to evaluate nasopharynx microbiocenosis and the degree of dysbiosis. Particular attention is paid to the microbiota of the upper and lower respiratory tract in children

with repeated respiratory diseases, as well as in children with recurrent and chronic respiratory diseases. It is shown that the identification of the pathogen in the culture from the upper and lower respiratory ways does not necessarily indicate its role as a causative agent of acute bronchopulmonary disease. The evaluation of dysbiosis severity is needed. However, long persistence of the infectious agent in patients with acute bronchopulmonary diseases can lead to an imbalance of immune reactivity and the formation of a chronic bronchopulmonary inflammatory process. Increased airway colonization in patients with chronic respiratory diseases is an important risk factor contributing to the development of exacerbations. It is noted that monitoring of etiologically significant microorganisms in patients with acute and chronic bronchopulmonary pathology is necessary for the improvement of pathogenetic treatment and prevention of chronic conditions.

Keywords: microbiocenosis; respiratory diseases; children; review